

• 中药防治器官纤维化研究 •

中药防治脏器纤维化的研究进展

哈庆旭, 程明涵, 高 建*

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127

摘要: 脏器纤维化是多种慢性疾病进展至终末期的重要病理基础, 其发生发展与慢性损伤、炎症免疫反应、成纤维细胞活化、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积及组织结构重塑等密切相关。目前, 临床抗纤维化治疗仍存在疗效有限、晚期病变难以逆转等问题。中药具有多成分、多靶点等特点, 在脏器纤维化防治中显示一定研究潜力。通过综述近年来中药防治脏器纤维化的研究进展, 介绍纤维化发生发展的病理基础及中医“本虚标实”“久病入络”等理论认识, 重点总结中药通过调控转化生长因子- β /Smad、核因子- κ B、核因子 E2 相关因子/血红素加氧酶-1 等信号通路, 影响炎症反应、氧化应激、ECM 代谢、细胞表型转化、自噬、铁死亡、细胞衰老及代谢重编程等过程发挥抗纤维化作用的相关机制, 并对肝、肺、肾及心肌纤维化领域中代表性中药复方、中成药及活性成分的研究现状进行归纳。当前, 中药抗纤维化研究仍存在作用机制不够明确、药效物质基础不清及长期疗效和安全性证据不足等问题。今后应结合多组学、单细胞测序等技术, 进一步明确主要活性成分和作用靶点, 并通过规范的临床试验评价其长期疗效与安全性, 为中药防治脏器纤维化的临床应用提供依据。

关键词: 中药; 脏器纤维化; 纤维化机制; 信号通路; 多靶点调控

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)18-7073-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.001

Research progress on traditional Chinese medicine in prevention and treatment of organ fibrosis

HA Qingxu, CHENG Minghan, GAO Jian

Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: Organ fibrosis is an important pathological basis for the progression of many chronic diseases to the end stage. Its development is closely associated with chronic injury, inflammatory and immune responses, fibroblast activation, extracellular matrix (ECM) deposition, and tissue structural remodeling. Current antifibrotic therapies have limited efficacy, and advanced fibrosis remains difficult to reverse. Traditional Chinese medicine (TCM), characterized by multiple components and multiple targets, has been investigated as a potential approach for the prevention and treatment of organ fibrosis. This review summarizes recent progress in the use of TCM for organ fibrosis, including the pathological basis of fibrosis and TCM concepts of “root deficiency with branch excess” and “chronic illness entering the collaterals.” Particular attention is given to mechanisms involving transforming growth factor- β /Smad, nuclear factor- κ B, and nuclear factor E2 related factor 2/heme oxygenase-1 signaling and to processes including inflammation, oxidative stress, ECM metabolism, cell phenotypic transition, autophagy, ferroptosis, cellular senescence, and metabolic reprogramming. The current research on representative TCM formulas, proprietary Chinese medicines, and active compounds for liver, pulmonary, renal, and myocardial fibrosis is also reviewed. Current studies on TCM antifibrosis still have limitations such as insufficiently clarified mechanisms of action, unclear pharmacodynamic material basis, and inadequate evidence of long-term efficacy and safety. Future studies should identify the major active components and molecular targets of TCM by integrating multi-omics, single-cell sequencing and other technologies, and evaluate long-term efficacy and safety in well-designed clinical trials, so as to provide evidence for the clinical application of TCM in the prevention and treatment of organ fibrosis.

Key words: traditional Chinese medicine; organ fibrosis; mechanisms of fibrosis; signaling pathways; multi-target regulation

收稿日期: 2026-05-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973637); 国家自然科学基金资助项目 (82373933)

作者简介: 哈庆旭, 硕士, 研究方向为肺纤维化分子机制。E-mail: 17318590728@163.com

*通信作者: 高 建, 博士, 主任药师, 博士生导师, 从事肺纤维化分子机制、中药抗纤维化活性筛选和转化。E-mail: gaojianayfy@163.com

脏器纤维化是多种慢性疾病进展至终末期的重要病理基础,其发生并非单纯由胶原蛋白异常积聚所致,而是长期损伤、炎症免疫激活、细胞表型转化、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积及组织力学重塑共同参与的动态过程^[1]。不同器官纤维化虽具有部分共同机制,但其关键驱动因素存在明显差异。肝纤维化以肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化及肌成纤维细胞转化为核心,可进一步发展为肝硬化、门静脉高压及肝细胞癌^[2];肺纤维化主要表现为肺泡上皮细胞损伤、异常修复及成纤维细胞灶形成,可导致限制性通气障碍和呼吸衰竭^[3];肾纤维化涉及肾小管上皮细胞损伤、间质成纤维细胞活化和 ECM 沉积,是慢性肾脏病进展的重要环节^[4];心肌纤维化则参与心室重构、心力衰竭及心律失常发生^[5]。

目前不同脏器纤维化的临床治疗仍以控制原发病和延缓疾病进展为主。慢性乙型肝炎在符合治疗指征时以高耐药屏障核苷(酸)类似物等抗病毒治疗为基础^[6];代谢功能障碍相关脂肪性肝病强调体重管理、生活方式干预及代谢共病控制^[7];特发性肺纤维化可应用吡非尼酮和尼达尼布延缓肺功能下降,但难以逆转已经形成的结构损伤,长期治疗还受到胃肠道反应、肝功能异常等不良反应影响^[8-10];慢性肾脏病治疗中, RAS 抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂是延缓部分患者肾功能下降的重要药物^[11];心肌纤维化目前尚缺乏普遍适用的直接逆转治疗,临床管理主要针对高血压、心力衰竭、缺血性心脏病等基础病因和心室重构^[5]。现有治疗多针对病因或疾病进展中的特定环节,尚缺乏能够普遍逆转已形成纤维化的治疗手段。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /Smad 是纤维化研究中最明确的促纤维化信号轴之一, TGF- β 1 可促进 Smad2/3 磷酸化并诱导 I 型胶原蛋白的 α 1 链(collagen type I α 1 chain, COL1A1)、COL3A1、肌动蛋白 α 2 (actin α 2, ACTA2) 及纤维连接蛋白 1 (fibronectin 1, FN1) 等纤维化相关基因表达^[12-13]。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是炎症转录调控的重要节点,可促进多种促炎介质表达并参与慢性炎症与纤维化之间的相互放大^[14];核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 则通过诱导血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸醌氧化还原酶 1 (nicotinamide adenine

dinucleotide phosphate quinone oxidoreductase 1, NQO1) 等抗氧化基因维持氧化还原稳态,在多种器官纤维化中具有保护性调节作用^[15-16]。此外,巨噬细胞功能状态、铁死亡、细胞衰老、代谢重编程及 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) /具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ) 介导的机械信号转导等也参与纤维化进程^[17-22]。由于不同器官中的主要效应细胞及其激活方式并不相同,仅以 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白 (collagen type I, Col-I) 等少数指标下降评价抗纤维化作用,仍难以全面反映组织修复和疾病进展状态。

中医理论认为,纤维化相关疾病可从“本虚标实”“虚实夹杂”“久病入络”等思路辨治^[23]。现代药理研究表明,中药及其复方可影响炎症反应、氧化应激、成纤维细胞活化及 ECM 代谢等过程^[23-24]。如黄芪及其主要活性成分黄芪甲苷在不同实验模型中可影响 Nrf2/HO-1、TGF- β /Smad 及氧化应激相关过程^[25-28];丹参中的丹酚酸 B 和丹参酮 II_A 可调节 HSC 活化、自噬及 TGF- β /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等信号^[29-32]。这些结果提示中药复方和活性成分具有多环节调节潜力,但“多成分、多靶点”本身并不等同于临床优势;目前相关证据仍以细胞和动物实验为主,部分中成药虽已开展临床研究,其长期疗效、独立抗纤维化作用及安全性仍需进一步验证。

1 脏器纤维化的病理基础

1.1 慢性损伤与异常修复

持续性组织损伤是纤维化启动的共同诱因。感染、毒物暴露、胆汁淤积、吸烟、代谢异常、缺血缺氧及尿毒症相关因素等可造成实质细胞反复损伤,使有序修复逐渐转变为异常瘢痕形成^[1,3]。常用实验模型包括 CCl₄ 或胆管结扎诱导的肝纤维化^[2]、博来霉素诱导的肺纤维化^[3]、单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 诱导的肾间质纤维化^[4],及横主动脉缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 或血管紧张素 II 刺激形成的压力负荷性心肌纤维化^[5]。这些模型说明纤维化是组织损伤、炎症激活和异常修复连续演变的结果,但不同模型所反映的疾病阶段和分子背景并不完全一致,实验结果不宜直接外推至临床。

慢性损伤状态下,局部氧化还原稳态、线粒体

功能和炎症网络持续改变。过量活性氧可造成线粒体功能障碍、DNA 损伤和膜脂质过氧化,并与 TGF- β 信号形成相互促进的促纤维化循环^[33-34];巨噬细胞及肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症介质则可持续维持促纤维化微环境^[14,35]。不同器官的主导环节并不相同:肺纤维化中肺泡上皮细胞损伤及异常再生更为突出^[3];肾纤维化中肾小管损伤、代谢障碍和管周微血管异常更为重要^[4,20];心肌纤维化与机械负荷、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活及免疫代谢异常密切相关^[5,36];肝纤维化则以慢性肝细胞损伤、炎症反应和 HSC 活化为核心^[2,37]。因此,纤维化虽具有共同病理基础,干预靶点仍需结合具体器官和疾病阶段判断。

1.2 炎症免疫微环境

炎症免疫微环境是纤维化发生和持续进展的重要调控因素。巨噬细胞并非简单分为促炎 M1 型和抗炎 M2 型,而是可根据损伤阶段和局部信号呈现连续而动态的功能状态^[17,35]。组织损伤早期,巨噬细胞参与坏死细胞清除及损伤修复;在慢性刺激条件下,持续活化的巨噬细胞可释放 TGF- β 1、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、IL-1 β 及趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 等因子,促进肌成纤维细胞募集和活化^[14]。调节 C-C 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2)-CCL2 信号轴可影响多种炎症和纤维化疾病中的单核-巨噬细胞募集及纤维化进程^[38]。因此,巨噬细胞在不同疾病阶段具有双重作用,单纯抑制其活性可能难以兼顾炎症清除与组织修复。

NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体是连接炎症反应、焦亡与纤维化的重要分子节点。NLRP3 活化后可促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 介导 IL-1 β 和 IL-18 成熟,并通过消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 介导细胞焦亡,进一步放大炎症及纤维化反应^[39-40]。心肾综合征动物模型中,NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 相关焦亡与心肌胶原沉积增加相伴,三七总皂苷干预可改善这些改变^[41];在顺铂诱导的肾纤维化模型中,NLRP3 抑制亦可减轻氧化应激、炎症和纤维化^[42]。现有证据主要来自实验模型,其在不同器官和疾病阶段中的具体作用仍需

进一步验证。

1.3 氧化应激、细胞死亡与代谢异常

氧化应激贯穿纤维化发生发展的多个阶段。活性氧过量可加重实质细胞损伤并促进 TGF- β /Smad 等促纤维化信号持续活化^[34]。Nrf2 是维持氧化还原稳态的重要转录调控因子,激活后可诱导 HO-1、NQO1 等抗氧化基因表达^[15-16]。在中药研究中,黄芪及黄芪甲苷、丹参相关活性成分均被报道可同时影响氧化应激和纤维化相关信号,但其主要作用是否依赖 Nrf2 及其贡献程度随模型而异^[25-27,29]。此外,大黄素在肾纤维化模型中有抑制 TGF- β 1/Smad 相关过程的报道^[43]。因此,抗氧化指标改善不应直接等同于纤维化逆转。

不同类型细胞死亡可在不同阶段影响纤维化。实质细胞死亡可通过炎症和损伤放大参与纤维化,包括焦亡和铁死亡等调控性死亡形式^[1,18,40];而病理性肌成纤维细胞逃避凋亡有利于其持续存在,促进其清除则可能有利于纤维化消退^[44]。铁死亡以铁依赖性脂质过氧化为核心特征,常伴随脂质过氧化产物增加及谷胱甘肽过氧化酶 4、溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽等抗氧化防线受损^[45]。现有研究提示,肝纤维化中诱导活化 HSC 铁死亡可能有助于其清除,而在肺、肾和心脏等器官中保护实质细胞免受铁死亡损伤往往更为关键,表现出明显的细胞类型和器官依赖性^[18]。

代谢异常和细胞衰老进一步参与纤维化微环境形成。TGF- β 1 刺激下,肺成纤维细胞可发生糖酵解重编程,乳酸积累又可反向促进促纤维化信号^[46];肾纤维化过程中,肾小管上皮细胞脂肪酸氧化障碍和线粒体功能受损与间质纤维化密切相关^[20,47];心肌纤维化则涉及能量底物转换、炎症代谢及线粒体活性氧增加^[36]。细胞衰老可通过 p53/p21、p16INK4a 通路及衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 维持慢性炎症环境;衰老肺泡上皮细胞可促进肺纤维化,而清除衰老细胞在实验模型中可减轻部分纤维化改变^[19,48]。此外,代谢重编程、细胞衰老、炎症和机械信号之间存在相互调控。

1.4 成纤维细胞和肌成纤维细胞活化

肌成纤维细胞是 ECM 生成的重要效应细胞,常见标志包括 α -SMA、Col-I/III、Fibronectin 等^[49]。不同器官中肌成纤维细胞来源存在差异:肝脏主要

来自 HSC 和门管区成纤维细胞^[2]；肺纤维化以驻留成纤维细胞扩增和活化为主，同时伴随上皮损伤相关表型改变^[3]；肾纤维化主要涉及肾间质成纤维细胞、周细胞及与肾小管损伤相关的间质反应^[4]；心脏则以驻留心肌成纤维细胞扩增和活化为主^[5]。

TGF- β 1 是诱导肌成纤维细胞活化的核心细胞因子之一。TGF- β 1 与受体结合后可促进 Smad2/3 磷酸化并进入细胞核，增强 COL1A1、COL3A1、ACTA2 和 FN1 等纤维化相关基因表达；Smad7 则通过负反馈机制抑制该信号传导^[50-52]。实验研究表明，抑制 TGF- β 受体或 Smad3 信号、增强 Smad7 等均可减弱部分纤维化表型^[50-51]。需要注意的是，TGF- β 信号同时参与正常组织修复和免疫调节，因此全局、持续阻断并不等同于精准抗纤维化。

1.5 ECM 沉积与组织重塑

ECM 异常沉积不仅是纤维化的终末表现，也可反过来影响细胞行为。胶原交联和基质硬度升高可通过整合素、黏着斑激酶、Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶通路及 YAP/TAZ 等机械信号维持成纤维细胞活化^[21-22,53-54]。在肺纤维化模型中，硬化基质可增强应力纤维形成并抑制环氧合酶-2/前列腺素 E₂ 抗纤维化信号，形成基质硬化与纤维化进展之间的正反馈^[55]。机械微环境因此并非被动结果，而是疾病持续进展的重要调节因素^[56]。

ECM 动态平衡依赖基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）与组织金属蛋白酶抑制剂（tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs）等系统共同调节^[57-58]。MMPs 参与基质降解和重塑，TIMPs 则限制 MMP 活性；纤维化进展时常出现 ECM 合成增强与降解失衡并存^[59]。因此，中药抗纤维化研究除检测 Col-I/III、Fibronectin 等合成指标外，还应结合 MMP/TIMP 变化、组织结构和器官功能进行综合评价，而不宜以单一胶原指标下降作为“逆转纤维化”的充分证据。

2 脏器纤维化的中医认识

2.1 病因病机

传统中医学虽无与“纤维化”完全对应的病名，但可根据病变脏腑、临床表现及病程演变进行辨证。相关综述将肺纤维化多归于“肺痿”“肺痹”，肝纤维化归入“胁痛”“黄疸”“肝积”“癥瘕积聚”等范畴^[23]；肾纤维化常从“水肿”“癃闭”“关格”“虚劳”等认识^[60]；心肌纤维化则常结合“心悸”“胸

痹”等辨治思路讨论^[61]。其共同病机多概括为本虚标实、虚实夹杂，并涉及气滞、血瘀、痰浊、水湿等病理因素^[23,60-61]。需要指出的是，这些中医病机概念与现代纤维化分子机制属于不同理论体系，二者只能作解释性参照，不能简单一一对应。

2.2 “本虚”与现代病理的联系

“本虚”主要强调脏腑功能失调、正气亏虚及慢性损伤后的修复不足，可与组织再生能力下降、免疫稳态紊乱和代谢异常等现代病理过程作解释性比较^[3,23]。实验研究表明，黄芪及黄芪甲苷可影响炎症、氧化应激、线粒体功能和 TGF- β /Smad 等促纤维化信号；部分研究还提示其作用与 Nrf2/HO-1 抗氧化通路有关^[25-28]。这些结果可为“扶正法”的现代药理研究提供参考，但目前主要依据仍来自动物和细胞实验，不宜直接外推为临床获益。

2.3 “标实”与现代纤维化机制的联系

“瘀血阻络”可与现代医学中的微循环障碍、局部缺氧、血管内皮损伤及 ECM 异常沉积等现象作解释性比较。肝硬化/肝纤维化过程中，肝窦结构改变和门静脉高压构成重要的血流动力学异常^[62]；心肌重构中，冠状微血管内皮炎症、间质胶原沉积及舒张功能障碍也具有一定相似性^[63]。以丹参为例，其活性成分在实验研究中可通过调节炎症、氧化应激和成纤维细胞活化等过程发挥抗纤维化作用^[29]。但“活血化瘀”并不等同于单一抗凝或改善循环效应，其具体作用仍应落到明确成分、靶点和实验终点上评价。

“痰湿毒邪”更多体现慢性病理产物蓄积和内环境失衡状态，可与慢性炎症、代谢异常、氧化损伤及毒素积累等现象作解释性比较。肾纤维化中，尿毒症毒素、肠道菌群改变和肾小管损伤可作为“浊毒内蕴”的现代病理参照^[4,64]；肺纤维化中，黏液纤毛清除障碍、黏蛋白 5B 异常及肺泡上皮修复障碍可作为“痰浊壅肺”的部分现代参照^[3,65]；肝纤维化中，慢性肝脏炎症、脂毒性和肠源性炎症刺激可与“湿热毒邪”作现象层面的比较^[2,37]。这类对应主要属于理论阐释，尚缺乏统一的分子机制证据。

2.4 治法归纳

中药防治纤维化的常用治法包括益气扶正、活血化瘀、清热解毒、化痰散结和软坚散结等，其具体应用随脏器和证候而异^[23-24,60-61]。复方中药常通过多种治法配伍，如扶正化瘀方体现益气活血、化瘀软坚等治则，其抗肝纤维化作用已有实验与临床

研究基础^[66-67]；复方鳖甲软肝片则在慢性乙肝进展期纤维化/肝硬化患者中开展了随机对照研究^[68]。需

要强调的是，中医治法的理论合理性不能替代药效物质、剂量-效应、质量控制和临床结局证据（表 1）。

表 1 不同脏器纤维化的常见中医证候、治法及代表性中药干预

Table 1 Common traditional Chinese medicine syndromes, therapeutic methods, and representative Chinese herbal interventions for fibrosis in different organs

脏器类型	常见中医病证/核心证候	主要治法	代表性中药/中成药
肝纤维化	“胁痛”“黄疸”“肝积”“癥瘕”；常见气虚血瘀、湿热瘀阻、痰瘀互结	益气活血、化痰软坚、清热利湿	扶正化瘀方（胶囊）、复方鳖甲软肝片；丹参、黄芪、三七等
肺纤维化	“肺痿”“肺痹”；常见肺气/气阴亏虚、痰瘀阻络	益气养阴、化痰活血、通络散结	金贝口服液、辨证复方；黄芪、丹参、贝母等
肾纤维化	“水肿”“癃闭”“关格”“虚劳”；常见脾肾气虚、肾虚血瘀、湿浊内蕴	益气补肾、活血化痰、泄浊解毒	尿毒清颗粒、百令胶囊；黄芪、大黄等
心肌纤维化	“心悸”“胸痹”；常见气虚血瘀、阳虚水停、痰瘀互结	益气活血、温阳通络、化痰祛瘀	黄芪、丹参、三七、葛根等

3 中药抗脏器纤维化的主要作用机制

3.1 抑制 TGF-β/Smad 促纤维化信号轴

TGF-β/Smad 信号轴是中药抗纤维化研究较集中的作用环节。扶正化瘀方及其相关研究显示可降低 HSC 活化和胶原沉积，并影响 TGF-β/Smad 相关信号^[66-67,69-70]；丹酚酸 B 可抑制 TGF-β1 诱导的 HSC 活化和自噬，并影响 MAPK 相关过程^[30]；丹参酮 II_A 可抑制 HSC 活化，并在不同模型中影响 TGF-β/Smad 等信号^[31-32]；姜黄素可抑制 TGF-β1 依赖的肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化^[71]。这些研究多为细胞或动物实验，通路蛋白下降本身不能替代组织学和器官功能终点。

肾纤维化研究中，尿毒清颗粒和大黄素分别在实验模型中抑制 TGF-β 相关信号及肾小管上皮细胞表型改变^[43,72]。心肌纤维化模型中，黄芪甲苷和葛根素可影响 TGF-β/Smad 相关通路并减轻胶原沉积^[73-74]；三七总皂苷在心肾综合征模型中的证据则更直接指向 NLRP3 炎症小体介导的焦亡和心肌纤维化，而不是 TGF-β/Smad 单一机制^[41]。因此，对不同中药的作用机制应按具体研究结果分别表述，避免用同一通路概括所有成分。

3.2 调节炎症免疫微环境

慢性炎症是持续组织损伤和成纤维细胞活化的重要驱动因素。现有实验研究显示，扶正化瘀方可减轻肝脏炎症和 HSC 活化^[67,70]；丹参酮 II_A 可抑制 HSC 增殖及与炎症相关的信号活动^[31]；三七总皂苷在心肾综合征模型中可抑制 NLRP3 相关焦亡并改善心肌纤维化^[41]。因此，中药对免疫微环境的作用不宜简单表述为“抑制炎症”，而应明确具体免

疫细胞、信号节点、疾病阶段及组织结局。

巨噬细胞在纤维化不同阶段具有不同作用，既参与损伤清除和组织修复，也可在慢性刺激下持续释放 TGF-β1、PDGF、IL-1β 等促纤维化因子。因此，中药对免疫微环境的调节不宜简单理解为抑制炎症，而应关注炎症反应是否由持续激活状态向有利于组织修复的方向转变。现有研究多以炎症因子和相关信号蛋白作为评价指标，对于不同免疫细胞亚群及其动态变化的研究仍相对不足。

3.3 改善氧化应激和线粒体损伤

氧化应激可加重实质细胞损伤，并与促纤维化信号相互促进。Nrf2/HO-1 是重要的细胞抗氧化防御轴，在多种器官纤维化中具有保护性调节作用^[16]。黄芪甲苷在肾纤维化相关模型中可通过 Nrf2/HO-1 及 Smad3 相关途径减轻氧化损伤和纤维化^[27]，在异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化模型中亦可降低活性氧/MAPK 信号和胶原沉积^[75]；丹参相关活性成分的抗氧化和抗纤维化作用亦有实验和综述证据^[29]。这些结果支持“改善氧化应激环境”的表述，但尚不足以仅凭超氧化物歧化酶、丙二醛等指标证明纤维化逆转。

不同器官纤维化中的氧化应激来源并不完全相同。肝纤维化常伴随慢性炎症、脂毒性及线粒体功能异常^[2,37]；肺纤维化中肺泡上皮损伤和线粒体稳态异常较为突出^[3]；肾纤维化与肾小管上皮细胞脂肪酸氧化障碍密切相关^[47]；心肌纤维化则涉及免疫代谢失衡、线粒体活性氧增加及机械负荷等因素^[5,36]。因此，中药抗氧化作用的意义需要结合具体作用细胞、疾病阶段和器官功能进行判断。

3.4 调节细胞表型转化和 ECM 代谢

细胞表型变化是纤维化进程中的重要环节。肾纤维化研究中,尿毒清颗粒和大黄素可减轻 TGF- β 相关的肾小管上皮细胞间质样表型变化,降低 α -SMA/Vimentin 并恢复 E-cadherin 表达^[43,72];肺纤维化研究中,姜黄素可抑制 TGF- β 1 诱导的肺成纤维细胞肌成纤维分化^[71]。这些结果提示中药可影响致纤维化细胞状态,但不同器官中 EMT/部分 EMT 对肌成纤维细胞来源的实际贡献并不相同,因此不宜将 E-cadherin 或 Vimentin 单一变化等同于“逆转 EMT”或“逆转纤维化”。

ECM 合成增加和降解失衡是纤维化持续进展的重要基础。不同实验研究分别显示,扶正化癆方、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、姜黄素、黄芪甲苷及大黄素等可降低 α -SMA、胶原或 Fibronectin 等纤维化相关指标^[28,30-32,43,67,69-71,73,75]。部分综述和实验研究还提示黄芪、丹参相关干预可能影响 MMP/TIMP 系统^[26,29]。不过,单一胶原或 α -SMA 指标下降不能完全反映 ECM 代谢是否恢复平衡,仍需结合基质降解、组织结构和器官功能进行综合评价。

ECM 的力学性质可进一步影响细胞行为。基质硬化可经 YAP/TAZ 等机械信号维持成纤维细胞活化状态^[53-54,56]。目前中药抗纤维化研究仍主要依据胶原含量及相关蛋白表达评价药效,而对基质硬度和机械微环境变化关注相对不足。后续可结合组织弹性检测、三维基质培养等方法,观察中药对 ECM 重塑和细胞机械响应的影响。

3.5 调控自噬、凋亡、铁死亡和细胞衰老

自噬在纤维化中的作用具有明显的细胞类型差异。HSC 活化过程中,脂滴自噬可为其提供代谢底物,因此抑制 HSC 过度自噬可能减轻肝纤维化^[76];在肾小管上皮细胞中,适度线粒体自噬有助于维持线粒体稳态并减轻肾纤维化^[77]。丹酚酸 B 可抑制 TGF- β 1 诱导的 HSC 自噬和活化,表现为微管相关蛋白 1 轻链 3-II、Beclin-1 下降及 p62 恢复^[30]。由此可见,自噬的干预方向不能跨细胞类型简单类推。

细胞凋亡在纤维化中的意义同样依赖细胞类型。病理性肌成纤维细胞逃避凋亡可使其持续存在,促进其清除可能有助于纤维化消退^[44];因此,不宜把“保护实质细胞”和“清除致纤维化细胞”概括为同一方向的凋亡调控。丹参酮 II_A 可诱导活化 HSC 凋亡并抑制其增殖^[78];扶正化癆胶囊的实验研究则主要支持其抑制 HSC 活化和纤维化表型^[70]。

二者证据性质不同,不宜合并表述为相同的“促凋亡机制”。

近年来,铁死亡逐渐成为中药抗纤维化研究的重要方向。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中,百部碱可增强 SLC7A11 相关抗氧化防线并减轻肺上皮细胞铁死亡^[79];秦皮乙素可通过抑制核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁蛋白自噬减少上皮细胞铁死亡^[80]。从更广泛的器官纤维化证据看,铁死亡的干预方向具有明显细胞依赖性:保护实质细胞与清除活化 HSC 可能对应相反的调控方向^[18]。因此,铁死亡机制必须明确具体细胞类型后再讨论治疗意义。

细胞衰老可通过 SASP 维持慢性炎症和异常基质重塑。衰老肺泡上皮细胞和成纤维细胞可促进实验性肺纤维化^[19],而清除衰老细胞在实验体系中可改善部分肺纤维化相关表型^[48]。目前中药直接调控 p53/p21、p16INK4a 及 SASP 并获得稳定抗纤维化效应的证据仍相对有限,尚不宜将“抗衰老”作为多数中药抗纤维化作用的既定机制。

3.6 多靶点协同调节机制

现有研究表明,中药活性成分常同时影响多个病理环节,但不同成分的证据基础并不相同。黄芪甲苷可影响 Nrf2/HO-1、TGF- β /Smad 和活性氧/MAPK 等过程^[27-28,73,75];丹参酮 II_A 主要涉及 HSC 活化、TGF- β /Smad 及细胞凋亡等^[31-32,78];丹酚酸 B 可影响 HSC 自噬和 MAPK 相关信号^[30];姜黄素可抑制 TGF- β 1 依赖的肺成纤维细胞分化^[71];大黄素在肾纤维化模型中可抑制 TGF- β 1/Smad 相关过程^[43]。因此,“多靶点”应作为对具体证据的归纳,而不能以网络药理预测替代实验验证。

复方中药的作用更加复杂。以扶正化癆方为例,网络药理和转录组研究可用于提出候选活性成分和作用网络,但这些结果仍需与体内暴露、靶点验证和药效学结果相互印证^[81]。不同成分进入体内后的吸收、分布和代谢情况并不一致,整体效应也不能由单一成分或单一路径直接外推。中药质量标志物等理念可为复方质量控制和过程控制提供方法学框架^[82],但仍需进一步明确主要效应物质、剂量-效应关系及批次一致性(图 1)。

4 中药防治不同脏器纤维化的研究

4.1 肝纤维化

肝纤维化以 HSC 活化为核心病理环节。谱系追踪研究显示,HSC 是多种病因性肝纤维化中肌成

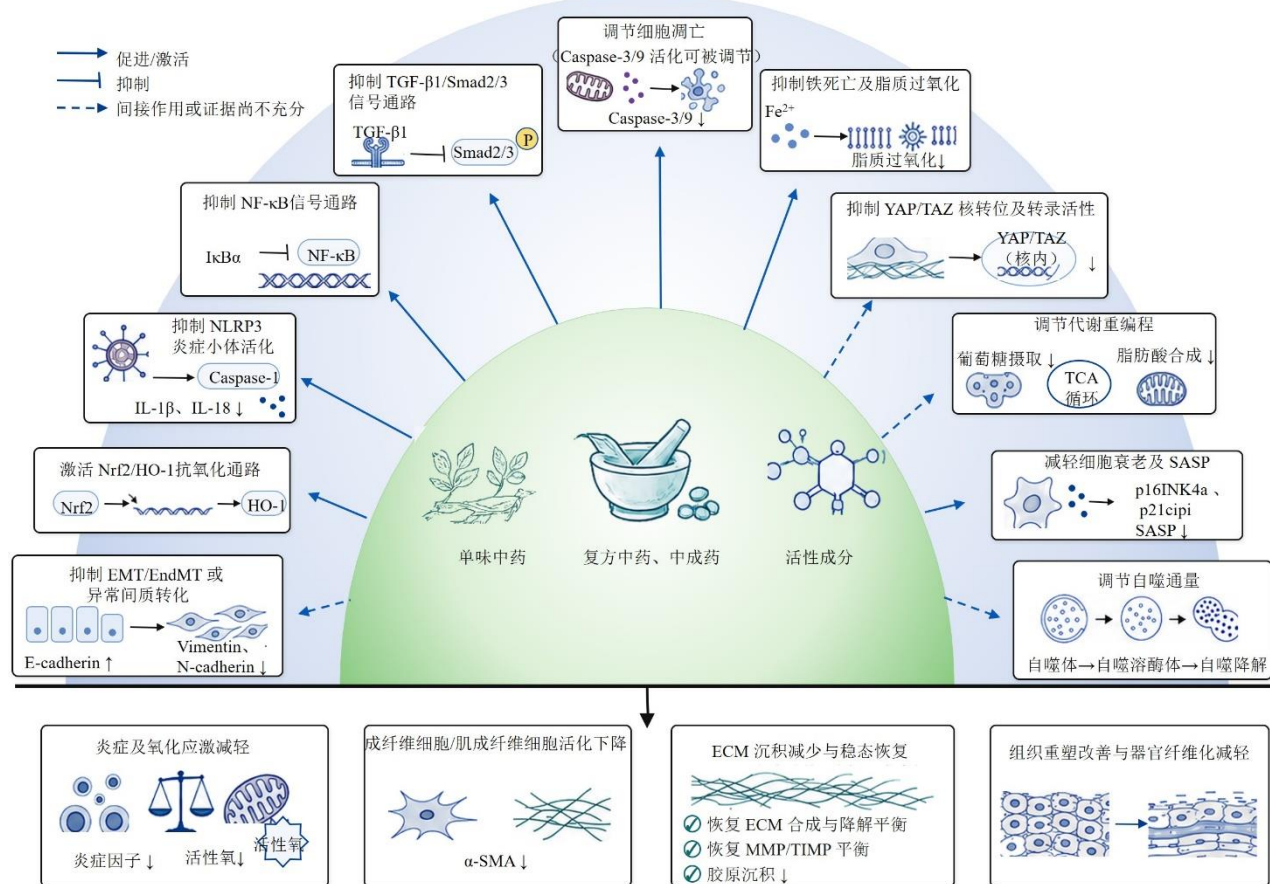


图 1 中药防治脏器纤维化的调控机制

Fig. 1 Regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of organ fibrosis

纤维细胞的重要来源^[83]；慢性肝细胞损伤和炎症反应可持续驱动 HSC 活化和 ECM 沉积^[2,37]。与肺、肾和心肌纤维化相比，肝纤维化具有相对较强的消退潜力，病因控制后部分活化 HSC 可发生凋亡、失活或表型回归，从而促进纤维化消退^[2]。

扶正化瘀方由丹参、虫草菌丝、桃仁、松花粉、五味子、绞股蓝等组成，已有实验研究支持其抑制 HSC 活化和胶原沉积^[66-67,70]。一项多中心随机双盲对照研究纳入 216 例慢性乙肝肝纤维化患者，治疗 24 周后按该研究预设的血清纤维化指标疗效判定，扶正化瘀胶囊组有效率为 72.7%，对照组为 27.4%^[84]。另一项中心随机双盲安慰剂对照探索性研究纳入 52 例患者，46 例完成第 2 次肝活检；扶正化瘀联合恩替卡韦治疗 48 周后，Ishak 纤维化分期至少改善 1 级的比例为 81.8%，高于恩替卡韦联合安慰剂组的 54.2%^[85]。需要注意，2 项研究的终点定义和基础治疗不同，不能将其结果直接等同为独立的长期抗纤维化效应。

复方鳖甲软肝片一项多中心随机双盲安慰剂

对照研究纳入 1 000 例慢性乙肝进展期纤维化或肝硬化患者。在恩替卡韦基础上治疗 72 周后，联合复方鳖甲软肝片组的组织学纤维化消退率为 40.0%，安慰剂组为 31.8%；基线肝硬化患者的逆转率分别为 41.5%和 30.7%^[68]。这些结果支持其作为抗病毒治疗基础上的辅助干预具有潜在价值，但不能据此证明脱离抗病毒治疗后的独立抗纤维化作用。

单体成分方面，丹参酮 II_A 可抑制 HSC 增殖和活化，并影响 TGF-β/Smad 相关信号^[31-32]；丹酚酸 B 可抑制 TGF-β1 诱导的 HSC 自噬和 MAPK 相关信号^[30]。此外，基于上述 1 000 例随机研究人群的长期随访显示，恩替卡韦联合复方鳖甲软肝与单用恩替卡韦相比，7 年累积肝细胞癌发生率较低^[86]；这一结果值得重视，但其属于联合治疗长期结局，仍需避免将肝细胞癌风险下降简单归因于“直接逆转纤维化”。肝纤维化研究还应结合肝硬度、组织学改善、门静脉高压及长期肝病结局综合评价干预价值。

4.2 肺纤维化

肺纤维化尤其特发性肺纤维化（idiopathic

pulmonary fibrosis, IPF), 以肺泡上皮细胞持续损伤、异常修复、成纤维细胞灶形成及肺泡结构破坏为主要特征^[3]。临床评价主要包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO)、运动耐量及高分辨率计算机断层扫描影像等。吡非尼酮和尼达尼布可延缓肺功能下降, 但难以逆转已形成的结构性纤维化, 且存在胃肠道、肝功能等不良反应^[8-10]。

中药干预 IPF 的临床证据仍相对有限。金贝口服液已开展随机、双盲、安慰剂对照探索性试验^[87]; 肺导引作为传统康复方案也有随机对照研究, 主要观察运动耐量和生活质量等结局^[88]。在急性加重特发性肺纤维化(acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, AE-IPF)中, 抗纤缓急颗粒作为常规治疗的辅助方案开展了 80 例随机、双盲、安慰剂对照探索性试验^[89]。这些研究的疾病阶段、干预方式和终点不同, 且总体样本量有限, 尚不足以证明中药能够稳定改变 IPF 长期 FVC 下降、急性加重或死亡风险。

机制研究显示, 肺纤维化中需特别关注肺泡上皮细胞损伤、铁死亡、细胞衰老及成纤维细胞活化。博来霉素诱导模型中, 百部碱可增强 SLC7A11 相关抗氧化防线并减轻肺上皮细胞铁死亡^[79]; 秦皮乙素可通过抑制 NCOA4 介导的铁蛋白自噬降低上皮细胞铁死亡^[80]; 姜黄素可抑制 TGF- β 1 依赖的肺成纤维细胞肌成纤维分化^[71]。金贝口服液临床试验共纳入 72 例患者接受研究药物治疗, 其中 68 例进入最终分析。治疗 26 周后, 2 组间 FVC 预计值的变化差异无统计学意义; 肺总量平均变化的组间差异为 659 mL, 而其余主要肺功能指标的组间差异亦未达到统计学显著性^[87]。动物实验则提示金贝口服液可调节辅助性 T 细胞 1 (Thelper 1 cells, Th1)/Th2 免疫失衡并减轻博来霉素诱导的肺胶原沉积^[90]。因此, 目前更适合将其定位为探索性证据, 而非确立的疾病修饰治疗。

肺纤维化中药研究需注意区分症状改善与真正抗纤维化作用。止咳化痰、改善炎症反应和提高运动耐量并不等同于阻止肺结构重塑; 与吡非尼酮、尼达尼布联合应用时, 也需关注药物相互作用和长期安全性。未来评价应更多结合 FVC、DLCO、6 min 步行距离、急性加重率、高分辨率计算机断层扫描定量纤维化评分及患者报告结局, 而非局限于

短期指标变化。

4.3 肾纤维化

肾纤维化以肾小管间质纤维化和肾小球硬化为主要病理表现, 是慢性肾脏病进展的重要共同通路。肾小管上皮细胞损伤、蛋白尿相关毒性、缺氧、炎症、微血管异常、成纤维细胞活化和 ECM 沉积共同驱动肾功能下降^[4,47]。与肝纤维化相比, 肾纤维化常伴随不可逆肾单位丢失, 因此从病理机制上看, 早期保护肾小管和微血管可能比晚期仅关注胶原沉积更具意义。

中药干预肾纤维化的实验研究较多, 但临床“直接抗纤维化”证据不足。尿毒清颗粒抑制 TGF- β 1 相关肾小管上皮细胞表型变化的证据主要来自人永生化肾小管上皮 HK-2 细胞和 UUO 等实验模型^[72], 因此不宜用该研究支撑“临床系统评价改善肾纤维化”的结论。一项早期糖尿病肾病临床研究比较了百令胶囊联合贝那普利与贝那普利治疗, 主要观察尿白蛋白排泄率和 C 反应蛋白等短期指标^[91]; 这类终点可反映肾损伤或炎症改善, 但不能直接证明肾纤维化逆转。后续研究应优先关注长期估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)斜率、进入肾替代治疗、心肾事件及安全性。

单体成分方面, 大黄素可通过 TGF- β 1/Smad 相关机制减轻实验性肾间质纤维化^[43]; 淫羊藿苷在阿霉素诱导的肾病模型中可降低 GSDMD、Caspase-1、NLRP3 和 IL-1 β 等焦亡相关指标, 并改善 EMT 和肾纤维化表型^[92]; 黄芪甲苷可抑制 TGF- β /Smad 相关肾小管间质纤维化, 并在另一模型中通过 Nrf2/HO-1 及 Smad3 相关途径减轻氧化损伤和纤维化^[27-28]。这些结果主要来自实验研究, 临床转化仍需评价药物肾毒性、剂量、体内暴露和与标准 CKD 治疗联合使用时的安全性。

4.4 心肌纤维化

心肌纤维化常见于高血压心脏病、心肌梗死后重构、心力衰竭和糖尿病心肌病等。其病理包括替代性纤维化和间质性纤维化: 前者多发生于心肌细胞坏死后的瘢痕修复, 后者常与压力负荷、RAAS 激活、炎症和代谢异常相关^[5]。冠状微血管内皮炎症也可参与心肌功能障碍和重构^[63]。心肌纤维化影响心室顺应性和电传导, 因此评价不宜停留于 Masson 染色和胶原面积, 还应结合心室重构、舒张功能、心肌应变及临床结局。

中药干预心肌纤维化的证据目前主要来自实

验模型。黄芪甲苷可在异丙肾上腺素诱导模型中降低活性氧/MAPK 信号和胶原沉积,也可通过 miR-135a-瞬时受体电位阳离子通道 M 亚家族成员 7-TGF- β /Smads 相关机制减轻心肌纤维化^[73,75];葛根素可抑制 TGF- β 1/Smad2 介导的内皮间充质转化并减轻心脏纤维化^[74];三七总皂苷在心肾综合征模型中可通过抑制 NLRP3 炎症小体相关焦亡改善心功能和心肌纤维化^[41]。这些研究提示潜在药理作用,但尚不足以证明临床心肌纤维化逆转。

心肌纤维化研究应突出病因差异。高血压相关纤维化更强调机械负荷、RAAS 和成纤维细胞活化;心梗后需要区分必要的瘢痕修复与不良重构;糖尿病心肌病则涉及代谢异常、氧化应激和微血管病变^[5]。后续研究可结合心磁共振成像 T1 映射/细胞外容积分数、超声心肌应变、射血分数和舒张功能等进行综合评价;I 型前胶原羧基端前肽、III 型前胶原氨基端前肽及 N 末端 B 型利钠肽原可作为辅助指标,但不能单独证明心肌纤维化逆转。

5 结语与展望

中药抗脏器纤维化研究已积累较多实验资料,但证据层级仍不均衡。肝纤维化领域已有扶正化瘀方和复方鳖甲软肝片的随机对照临床研究^[68,84-85],且复方鳖甲软肝联合恩替卡韦有长期肝细胞癌结局随访^[86];肺纤维化已有金贝口服液稳定期 IPF 探索性试验和抗纤维化颗粒 AE-IPF 探索性试验^[87,89];肾纤维化中百令胶囊等临床研究多聚焦尿蛋白、炎症或肾功能指标^[91];心肌纤维化的代表性中药成分证据则仍以动物和细胞模型为主^[41,73-75]。因此,现有实验结果能否转化为稳定的器官功能改善和长期临床获益,仍是需要解决的核心问题。

动物模型与人类疾病之间的差异是影响研究外推的重要因素。CCl₄、博来霉素、UUO 和 TAC 等模型具有较好重复性,但多属于相对可控的损伤模型,与临床慢性进展、多因素致病和长期用药环境存在距离^[2-5]。现有机制研究仍主要集中于 TGF- β /Smad、炎症和氧化应激等经典通路,对不同细胞类型、疾病阶段和组织微环境的关注相对不足。铁死亡、细胞衰老、代谢重编程和机械信号等近年来受到重视,但在中药研究中仍需更多直接、可重复的靶点验证。对于复杂复方,仅根据某一通路或少数蛋白表达变化解释整体作用,往往不足以反映真实药理过程。

复方中药含有多种化学成分,可同时影响炎

症、氧化应激、细胞活化和 ECM 重塑等环节,但这也增加了药效物质研究和机制分析的难度。网络药理和转录组等方法可提出候选成分和通路,但仍需要体内暴露、因果靶点和药效学验证^[81]。药材来源、炮制方法、生产工艺和成分含量差异均可能影响制剂质量和研究可重复性;质量标志物等质量控制框架可提供方法学参考^[82]。因此,复方研究需要同时回答“哪些成分到达作用部位”“哪些靶点具有因果性”和“不同批次能否稳定达到有效暴露”3 个问题。

上述问题会进一步影响复方中药的临床应用。若主要有效成分及其体内暴露水平不明确,临床剂量确定、疗效稳定性判断和长期安全性评价均会受到限制。中药与抗病毒药、抗纤维化药、RAS 抑制剂等现代药物联合使用较为常见,其潜在药物相互作用也需要得到更多关注。因此,多成分、多靶点作用是否能够形成稳定且具有临床意义的综合效应,需要药效学、药动学和临床研究共同验证。

不同器官纤维化虽然共享炎症、氧化应激和 ECM 沉积等过程,但核心病理环节并不相同:肝纤维化以 HSC 活化且具有相对较强的消退潜力^[2];肺纤维化与肺泡上皮损伤、异常修复和结构破坏密切相关^[3];肾纤维化更多表现为肾小管损伤、代谢障碍和肾单位丢失^[4,47];心肌纤维化则与机械负荷、炎症代谢和心室重构关系密切^[5,36]。因此,即使同一复方能够同时影响炎症、氧化应激和 TGF- β 相关信号,其作用程度和临床意义也可能因器官类型和疾病阶段不同而存在差异。

未来研究应进一步明确复方中哪些成分能够在体内达到有效暴露水平,及这些成分主要作用于哪些细胞和病理过程。单细胞测序、空间转录组和多组学分析可用于解析作用细胞和分子变化,但仍需与药动学、药效学和靶点因果验证相结合,避免仅依赖生物信息学预测。针对不同器官,还应更多采用与临床结局相关的评价指标,如肝组织学/肝硬度、长期 eGFR 变化、FVC 和心脏 MRI 等。对于复方制剂,则需要进一步加强质量控制、剂量研究和长期安全性评价^[82],提高不同批次和不同研究结果之间的可重复性。

今后的中药抗纤维化研究还需回答一个关键问题:实验中观察到的 TGF- β 下降、胶原沉积减少或炎症改善,能否最终带来持续的器官功能改善并延缓疾病进展。只有在明确主要药效物质和作用基

础、保证制剂质量一致性,并获得更加可靠的临床结局证据后,才能客观评价中药防治脏器纤维化的实际价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Henderson N C, Rieder F, Wynn T A. Fibrosis: From mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566.
- [2] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [3] Distler J H W, Györfi A H, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12): 705-730.
- [4] Liu B C, Tang T T, Lv L L, et al. Renal tubule injury: A driving force toward chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 568-579.
- [5] Frangogiannis N G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99.
- [6] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [M]. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [7] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3): 492-542.
- [8] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.
- [9] King T E Jr, Bradford W Z, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2083-2092.
- [10] Richeldi L, du Bois R M, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [11] Stevens P E, Ahmed S B, Carrero J J, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4): S117-S314.
- [12] Ong C H, Tham C L, Harith H H, et al. TGF- β -induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174510.
- [13] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103.
- [14] Wynn T, Barron L. Macrophages: Master regulators of inflammation and fibrosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3): 245-257.
- [15] He F, Ru X L, Wen T. Nrf2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4777.
- [16] Hao W L, Li M H, Cai Q M, et al. Roles of Nrf2 in fibrotic diseases: From mechanisms to therapeutic approaches [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 889792.
- [17] Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68/69: 81-93.
- [18] Lai W J, Wang B, Huang R S, et al. Ferroptosis in organ fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines [J]. *J Transl Intern Med*, 2024, 12(1): 22-34.
- [19] Schafer M J, White T A, Iijima K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14532.
- [20] Zhu X Y, Jiang L L, Long M T, et al. Metabolic reprogramming and renal fibrosis [J]. *Front Med*, 2021, 8: 746920.
- [21] Di X P, Gao X S, Peng L, et al. Cellular mechanotransduction in health and diseases: From molecular mechanism to therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 282.
- [22] Yeh C F, Chou C, Yang K C. Mechanotransduction in fibrosis: Mechanisms and treatment targets [J]. *Curr Top Membr*, 2021, 87: 279-314.
- [23] 郑钰, 刘创, 庞立健, 等. 基于络病理论防治多器官纤维化异病同治刍议 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(5): 1175-1177.
- [24] Li H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with traditional Chinese medicine herbal formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112442.
- [25] 李世粉, 杨若轩, 孙健, 等. 黄芪有效成分防治器官纤维化的研究进展 [J]. *药学报*, 2023, 58(8): 2168-2179.
- [26] Gong F Y, Qu R M, Li Y C, et al. *Astragalus mongholicus*: A review of its anti-fibrosis properties [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 976561.
- [27] Wang Q, Xu J C, Li M M, et al. Nrf2 knockout attenuates the astragaloside IV therapeutic effect on kidney fibrosis from liver cancer by regulating pSmad3C/3L pathways [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(3): 1-12.

- 1687-1700.
- [28] Wang L, Chi Y F, Yuan Z T, *et al.* Astragaloside IV inhibits renal tubulointerstitial fibrosis by blocking TGF- β /Smad signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(10): 1310-1324.
- [29] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(2): 609-618.
- [30] Jiang N, Zhang J, Ping J, *et al.* Salvianolic acid B inhibits autophagy and activation of hepatic stellate cells induced by TGF- β 1 by downregulating the MAPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938856.
- [31] Liu Y W, Huang Y T. Inhibitory effect of tanshinone II_A on rat hepatic stellate cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103229.
- [32] Xu L J, Zhang Y R, Ji N B, *et al.* Tanshinone II_A regulates the TGF- β 1/Smad signaling pathway to ameliorate non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 486.
- [33] Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363-383.
- [34] Liu R M, Desai L P. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 565-577.
- [35] Wynn T A, Vannella K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462.
- [36] Hoque M M, Gbadegoye J O, Hassan F O, *et al.* Cardiac fibrogenesis: An immuno-metabolic perspective [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1336551.
- [37] Koyama Y, Brenner D A. Liver inflammation and fibrosis [J]. *J Clin Investig*, 2017, 127(1): 55-64.
- [38] Guo S, Zhang Q, Guo Y J, *et al.* The role and therapeutic targeting of the CCL2/CCR2 signaling axis in inflammatory and fibrotic diseases [J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1497026.
- [39] Paik S, Kim J K, Silwal P, *et al.* An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [40] Song Z H, Gong Q, Guo J W. Pyroptosis: Mechanisms and links with fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3509.
- [41] Xu Y, Cao L X, Zou W L, *et al.* *Panax notoginseng* saponins inhibits NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis by downregulating lncRNA-ANRIL in cardiorenal syndrome type 4 [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 50.
- [42] Li S, Lin Q S, Shao X H, *et al.* NLRP3 inflammasome inhibition attenuates cisplatin-induced renal fibrosis by decreasing oxidative stress and inflammation [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(1): 111488.
- [43] Ma L B, Li H, Zhang S C, *et al.* Emodin ameliorates renal fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway and function study of Smurf 2 [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(2): 373-382.
- [44] Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: A hallmark of fibrotic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(1): 11-31.
- [45] Tang D L, Chen X, Kang R, *et al.* Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [46] Hamanaka R B, Mutlu G M. Metabolic requirements of pulmonary fibrosis: Role of fibroblast metabolism [J]. *FEBS J*, 2021, 288(22): 6331-6352.
- [47] Kang H M, Ahn S H, Choi P, *et al.* Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development [J]. *Nat Med*, 2015, 21(1): 37-46.
- [48] Lehmann M, Korfei M, Mutze K, *et al.* Senolytic drugs target alveolar epithelial cell function and attenuate experimental lung fibrosis *ex vivo* [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1602367.
- [49] Pakshir P, Noskovicova N, Lodyga M, *et al.* The myofibroblast at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(13): jcs227900.
- [50] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [51] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease [J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037.
- [52] Nakao A, Afrakhte M, Morén A, *et al.* Identification of Smad7, a TGF β -inducible antagonist of TGF- β signalling [J]. *Nature*, 1997, 389(6651): 631-635.
- [53] Jones D L, Hallström G F, Jiang X, *et al.* Mechanoepigenetic regulation of extracellular matrix homeostasis via YAP and TAZ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(22): e2211947120.
- [54] Liu F, Lagares D, Choi K M, *et al.* Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(4): L344-L357.
- [55] Liu F, Mih J D, Shea B S, *et al.* Feedback amplification of fibrosis through matrix stiffening and COX-2 suppression [J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(4): 693-706.
- [56] Mascharak S, L Guo J, Griffin M, *et al.* Modelling and

- targeting mechanical forces in organ fibrosis [J]. *Nat Rev Bioeng*, 2024, 2(4): 305-323.
- [57] Laronha H, Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1076.
- [58] Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2010, 1803(1): 55-71.
- [59] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 786-801.
- [60] 木林洁, 董飞侠, 姜程曦, 等. 肾病 I 号方醋酸乙酯提取物对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(7): 1380-1385.
- [61] 陶诗怡, 于林童, 李军, 等. 中医药干预扩张型心肌病作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(23): 8222-8234.
- [62] Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(4): 100316.
- [63] Paulus W J, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271.
- [64] Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, *et al.* The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota [J]. *Toxins*, 2021, 13(4): 252.
- [65] Hancock L A, Hennessy C E, Solomon G M, *et al.* Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 5363.
- [66] Chen J M, Hu Y H, Chen L, *et al.* The effect and mechanisms of Fuzheng Huayu formula against chronic liver diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108846.
- [67] Liu C H, Hu Y Y, Xu L M, *et al.* Effect of Fuzheng Huayu formula and its actions against liver fibrosis [J]. *Chin Med*, 2009, 4: 12.
- [68] Rong G H, Chen Y P, Yu Z J, *et al.* Synergistic effect of Biejia-Ruangan on fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B treated with entecavir: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(6): 1091-1099.
- [69] Dong S, Cai F F, Chen Q L, *et al.* Chinese herbal formula Fuzheng Huayu alleviates CCl₄-induced liver fibrosis in rats: A transcriptomic and proteomic analysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 930-941.
- [70] Wu M, Zhou Y, Qin S L, *et al.* Fuzheng Huayu Capsule attenuates hepatic fibrosis by inhibiting activation of hepatic stellate cells [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020(1): 3468791.
- [71] Saidi A, Kasabova M, Vanderlynden L, *et al.* Curcumin inhibits the TGF- β 1-dependent differentiation of lung fibroblasts via PPAR γ -driven upregulation of cathepsins B and L [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 491.
- [72] Lu Z Y, Liu S W, Xie Y S, *et al.* Inhibition of the tubular epithelial-to-mesenchymal transition *in vivo* and *in vitro* by the Uremic Clearance Granule (尿毒清颗粒) [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(12): 918-926.
- [73] Wei Y C, Wu Y, Feng K, *et al.* Astragaloside IV inhibits cardiac fibrosis via miR-135a-TRPM7-TGF- β /Smads pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112404.
- [74] Jin Y G, Yuan Y, Wu Q Q, *et al.* Puerarin protects against cardiac fibrosis associated with the inhibition of TGF- β 1/Smad2-mediated endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *PPAR Res*, 2017, 2017: 2647129.
- [75] Dai H L, Jia G Z, Lu M L, *et al.* Astragaloside IV inhibits isoprenaline-induced cardiac fibrosis by targeting the reactive oxygen species/mitogen-activated protein kinase signaling axis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1765-1770.
- [76] Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, *et al.* Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 938-946.
- [77] Jin L N, Yu B F, Liu G J, *et al.* Mitophagy induced by UMI-77 preserves mitochondrial fitness in renal tubular epithelial cells and alleviates renal fibrosis [J]. *FASEB J*, 2022, 36(6): e22342.
- [78] Pan T L, Wang P W. Explore the molecular mechanism of apoptosis induced by tanshinone II_A on activated rat hepatic stellate cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 734987.
- [79] Liu Y, Tang A M, Liu M, *et al.* Tuberostemonine may enhance the function of the SLC7A11/glutamate antiporter to restrain the ferroptosis to alleviate pulmonary fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116983.
- [80] Zhai X R, Zhu J Y, Li J, *et al.* Fraxetin alleviates BLM-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting NCOA4-mediated epithelial cell ferroptosis [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(10/11): 1999-2012.
- [81] Xing X R, Chen S, Li L, *et al.* The active components of fuzheng Huayu formula and their potential mechanism of action in inhibiting the hepatic stellate cells viability-a network pharmacology and transcriptomics approach [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 525.

- [82] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [83] Mederacke I, Hsu C C, Troeger J S, *et al.* Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2823.
- [84] Liu P, Hu Y Y, Liu C, *et al.* Multicenter clinical study on Fuzhenghuayu Capsule against liver fibrosis due to chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(19): 2892-2899.
- [85] Gui H L, Zhao C Q, Wang Y, *et al.* Histological outcome of fuzheng Huayu plus entecavir combination therapy in chronic hepatitis B patients with significant liver fibrosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(3): 1-8.
- [86] Ji D, Chen Y, Bi J F, *et al.* Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1515-1524.
- [87] Zhang A J, Han K K, Chen F F, *et al.* Jinbei oral liquid for idiopathic pulmonary fibrosis: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 3007.
- [88] Zhou M, Zhang H L, Li F L, *et al.* Pulmonary Daoyin as a traditional Chinese medicine rehabilitation programme for patients with IPF: A randomized controlled trial [J]. *Respirology*, 2021, 26(4): 360-369.
- [89] Li J S, Zhang H L, Guo W, *et al.* Efficacy and safety of Kangxian Huanji Granule as adjunctive treatment in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: An exploratory randomized controlled trial [J]. *J Integr Med*, 2023, 21(6): 543-549.
- [90] Xing X Y, Qiang W J, Bao J L, *et al.* Jinbei Oral Liquid ameliorates bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis in rats via reversion of Th1/Th2 shift [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(3): 273-280.
- [91] 宋剑, 李彦华, 杨向东, 等. 百令胶囊联合贝那普利对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率及 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 791-793.
- [92] Duan S W, Ding Z R, Liu C, *et al.* Icaritin suppresses nephrotic syndrome by inhibiting pyroptosis and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0298353.

[责任编辑 赵慧亮]